

RZECZPOSPOLITA
POLSKAUrząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej**(12) OPIS PATENTOWY (19) PL (11) 170632****(13) B1****(21) Numer zgłoszenia: 297500****(22) Data zgłoszenia: 20.01.1993****(51) IntCl⁶:
C07C 49/786
C07C 45/14****(54)****Sposób otrzymywania 4-fenylo-benzofenonu****(43) Zgłoszenie ogłoszono:
25.07.1994 BUP 15/94****(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.01.1997 WUP 01/97****(73) Uprawniony z patentu:
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne "JELFA"
Spółka Akcyjna, Jelenia Góra, PL****(72) Twórcy wynalazku:
Antoni Walczak, Jelenia Góra, PL
Józef Rząsa, Jelenia Góra, PL
Stefan Łabuś, Jelenia Góra, PL**

(57) Sposób otrzymywania 4-fenylo-benzofenonu przez ogrzewanie bifenyłu i chlorku benzoilu w obecności chlorku glinu, **znamienny tym**, że chloroformowy roztwór bifenyłu dodaje się do wrzącego chloroformowego roztworu kompleksu chlorku glinowego z chlorkiem benzoilowym, otrzymanego przez wkroplenie chlorku benzoilu do zawiesiny chlorku glinowego w chloroformie, a wytworzony 4-fenylo-benzofenon wydziela się z mieszaniny reakcyjnej, w ogólnie znany sposób.

PL 170632 B1

Sposób otrzymywania 4-fenylo-benzofenonu

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania 4-fenylo-benzofenonu przez ogrzewanie bifenyłu i chlorku benzoilu w obecności chlorku glinu, znamienny tym, że chloroformowy roztwór bifenyłu dodaje się do wrzącego chloroformowego roztworu kompleksu chlorku glinowego z chlorkiem benzoilowym, otrzymanego przez wkroplenie chlorku benzoilu do zawiesiny chlorku glinowego w chloroformie, a wytworzony 4-fenylo-benzofenon wydziela się z mieszaniny reakcyjnej, w ogólnie znany sposób.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 4-fenylo-benzofenonu. Związek ten może znaleźć zastosowanie jako półprodukt w syntezach leków, na przykład w syntezie bifonazolu, leku przeciwgrzybicznego.

Znane dotychczas z literatury sposoby otrzymywania 4-fenylo-benzofenonu polegają na ogrzewaniu substratów bez użycia katalizatora lub z użyciem katalizatora.

Znany jest (Nenitzescu, Isacescu, Jonescu, Ann. 1931, 491, 217) sposób otrzymywania 4-fenylo-benzofenonu bez użycia katalizatora polegający na ogrzewaniu trzykrotnego nadmiaru bifenyłu z chlorkiem benzoilu, oddestylowaniu nadmiaru bifenyłu z parą wodną i krystalizacji 4-fenylo-benzofenonu.

Wadą tego sposobu jest długi czas ogrzewania substratów oraz żmudna destylacja z parą wodną nieprzereagowanego bifenyłu.

Znany jest również (L.M. Lang, H.R. Henze J. Am. Chem. Soc. 1941, 63, 1939) sposób otrzymywania 4-fenylo-benzofenonu, który polega na szybkim wkropleniu równomolowych ilości chlorku benzoilu i chlorku bifenyłu rozpuszczonych w dwusiarczku węgla do zawiesiny chlorku glinowego w dwusiarczku węgla. Wrzenie mieszaniny utrzymuje się przez cztery godziny, po czym oddestylowuje się dwusiarczek węgla, a otrzymany produkt poddaje się krystalizacji. 4-Fenylo-benzofenon otrzymuje się z wydajnością około 75%.

Wadą tego sposobu jest stosowanie silnie toksycznego i wybuchowego dwusiarczku węgla.

Nieoczekiwanie okazało się, że możliwe jest prowadzenie kondensacji bifenyłu z chlorkiem benzoilu w obecności chlorku glinu w chloroformie, który zwykle nie może być stosowany w reakcji Friedel-Crafts'a ponieważ wchodzi w reakcję z substratami.

Sposób według wynalazku polega na sporządzeniu trwałego w chloroformie kompleksu chlorku glinowego z chlorkiem benzoilu. W tym celu do zawiesiny chlorku glinowego w chloroformie wkrapla się, w temperaturze pokojowej, chlorek benzoilu. Do chloroformowego roztworu kompleksu chlorku glinowego z chlorkiem benzoilu podgrzanego do wrzenia wkrapla się następnie chloroformowy roztwór bifenyłu i całość ogrzewa się.

Zaletą sposobu według wynalazku jest wyeliminowanie bardzo toksycznego dwusiarczku węgla przez użycie znacznie mniej toksycznego chloroformu, a tym samym zmniejszenie zagrożenia pożarowego i wybuchowego.

Przedmiot wynalazku jest bliżej wyjaśniony w przykładzie wytwarzania.

P r z y k ł a d. W kolbie okrągłodennej o pojemności 2 dm³ zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, termometr, miesządko i wkraplacz umieszcza się 80 g (0,6 mola) chlorku glinowego bezwodnego oraz 600 cm³ suchego chloroformu. Do mieszaniny wkrapla się 69 cm³ (0,6 mola) chlorku benzoilu i całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, a następnie podgrzewa się do wrzenia. Do wrzącego roztworu wlewa się 61,6 g (0,4 mola) bifenyłu w 200 cm³ suchego chloroformu i całość ogrzewa się we wrzeniu w ciągu 1 godziny. Mieszaninę

170 632

3

reakcyjną wylewa się do 1,0 dm³ i miesza się, a następnie rozdziela warstwy. Warstwę chloroformową po przemyciu zateża się i pozostałość krystalizuje z acetonu otrzymując 76,0 g 4-fenylo-benzofenonu (74%) o temperaturze topnienia 97-98°.

[Translation from Polish]

REPUBLIC OF POLAND
Patent Office
of the Republic of Poland

(19) PL (11) 170,632
(13) B1

(12) PATENT SPECIFICATION

(21) Application Number: 297500

(22) Filing Date: 20 Jan. 93

(51) Int. Cl.⁸:
C07C 49/786
C07C 45/14

(54) Method for Obtaining 4-phenylbenzophenone

(43) Application Published: 25 July 1994 BUP 15/94

(45) Patent Grant Published: 31 Jan. 1997 WUP 01/97

(73) Patent Assignee:

JELFA Pharmaceutical Company Incorporated, Jelenia Gora, PL

(72) Inventors:

Antoni Walczak, Jelenia Gora, PL

Jozef Rzasa, Jelenia Gora, PL

Stefan Labus, Jelenia Gora, PL

(57) Method for obtaining 4-phenylbenzophenone heating biphenyl and benzoyl chloride in the presence of aluminum chloride, wherein a chloroform solution of biphenyl is added to a boiling chloroform solution of aluminum chloride and benzoyl chloride complex obtained by instilling benzoyl chloride into an aluminum chloride suspension in chloroform, and the 4-phenylbenzophenone produced is extracted from the reaction mixture in a generally-known manner.

Method for Obtaining 4-phenylbenzophenone

Claim

Method for obtaining 4-phenylbenzophenone heating biphenyl and benzoyl chloride in the presence of aluminum chloride, wherein a chloroform solution of biphenyl is added to a boiling chloroform solution of aluminum chloride and benzoyl chloride complex obtained by instilling benzoyl chloride into an aluminum chloride suspension in chloroform, and the 4-phenylbenzophenone produced is extracted from the reaction mixture in a generally-known manner.

The present invention concerns a method for obtaining 4-phenylbenzophenone. This compound may be used as a semi-finished product in synthesizing drugs, for example in synthesizing bifonazole, an antimycotic drug.

The methods for obtaining 4-phenylbenzophenone heretofore known from the references consist of heating substrates with or without the use of a catalyst.

A method is known (Nenitzescu, Isacescu, Jonescu, Ann. 1931, 491, 217) for obtaining 4-phenylbenzophenone without the use of a catalyst, consisting of heating a triple excess of biphenyl and benzoyl chloride, distilling off the excess biphenyl with steam, and crystallizing the 4-phenylbenzophenone.

The disadvantage of this method is the long substrate heating time and the laborious steam distillation of the unreacted biphenyl.

A method is also known (L.M. Lang, H.R. Henze J. Am. Chem. Soc. 1941, 63, 1939) for obtaining 4-phenylbenzophenone, which consists of the rapid instillation of equimolar quantities of benzoyl chloride and biphenyl chloride dissolved in carbon disulfide into a suspension of aluminum chloride in carbon disulfide. The mixture is kept boiling for four hours, after which the carbon disulfide is distilled off, and the product yielded is crystallized. This produces 4-phenylbenzophenone with a yield of approximately 75%.

The disadvantage of this method is the use of highly toxic and explosive carbon disulfide.

It has turned out unexpectedly that it is possible to conduct the condensation of biphenyl and benzoyl chloride in the presence of aluminum chloride in chloroform, which usually cannot be used in a Friedel-Crafts reaction because it reacts with the substrates.

The method according to the invention consists of preparing a complex of aluminum chloride and benzoyl chloride which is stable in chloroform. For this purpose, we instill benzoyl chloride into the suspension of aluminum chloride in chloroform at room temperature. Next, we instill a chloroform solution of biphenyl into the chloroform solution of the aluminum chloride complex and the entirety is heated.

The advantage of the method according to the invention is the elimination of the very toxic carbon disulfide by using considerably less toxic chloroform, thus reducing the fire and explosion hazard.

The invention is more thoroughly explained in the production example.

Example: In a round-bottomed 2 dm³ flask equipped with a reflux condenser, a thermometer, stirrer and dropper, 80 g (0.6 mole) of anhydrous aluminum chloride and 600 cm³ of dry chloroform are placed. 69 cm³ (0.6 mole) of benzoyl chloride is instilled into the mixture and the entirety is mixed at room temperature for one hour, then heated to boiling. Into the boiling solution is poured 61.6 g (0.4 mole) of biphenyl in 200 cm³ of dry chloroform and the entirety is heated at boiling for one hour. The reaction mixture [page 3] is poured into 1.0 dm³ and mixed, then the layers are separated. After washing, the chloroform layer is concentrated and the residue is crystallized with acetone, yielding 76.0 g of 4-phenylbenzophenone (74%) with a melting point of 97-98°.